

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Seiring dengan berkembangnya zaman yang semakin modern obat yang diciptakan semakin bermacam-macam. Permasalahan tentang rasa nyeri yang dirasakan oleh banyak orang menjadikan semakin berkembangnya obat untuk mengatasi permasalahan tersebut. Murphy dalam Lumunon, Sengkey & Angliadi (2015), melaporkan prevalensi nyeri akut di Inggris mencapai 42% dengan angka kejadian pada pria sebanyak 17% dan wanita sebanyak 25%. *International Association for the Study of Pain (IASP)* mendefinisikan nyeri sebagai suatu sensori subjektif dan pengalaman emosi yang tidak menyenangkan berkaitan dengan kerusakan jaringan actual atau potensial atau yang dirasakan dalam kejadian-kejadian dimana terjadi kerusakan. Nyeri seringkali dijelaskan dalam istilah proses destruktif, jaringan seperti ditusuk-tusuk, panas terbakar, melilit seperti emosi, perasaan takut, mual dan mabuk (Judha, Sudarti, Fauziah, 2012). Ambang batas nyeri yang dapat ditoleransi seseorang berbeda-beda karena nyeri merupakan suatu perasaan subjektif (Sherwood, 2012).

Sampai saat ini analgesik menjadi obat yang sering dipakai oleh masyarakat pada umumnya untuk mengurangi rasa nyeri karena obat analgesik mudah didapatkan. Analgesik adalah obat yang menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif, penggunaannya sebagai penurun rasa sakit tanpa mempengaruhi kesadaran (Purwanto dan Susilowati, 2016). Obat analgesik mempengaruhi proses pertama dengan mempertinggi ambang kesadaran akan rasa sakit sedangkan narkotik menekan reaksi-reaksi fisik akibat rangsangan sakit (Anief, 2010). Analgesik non narkotik digunakan hanya untuk mengurangi rasa sakit yang ringan sampai moderat, sehingga aktivitas analgesik narkotik jauh lebih besar dibandingkan golongan analgetika non narkotik, maka disebut pula analgetika kuat (Purwanto dan Susilowati, 2000).

Analgesik yang saat ini sering digunakan adalah senyawa obat golongan *Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)*, opioid, dan antidepresan karena

mempunyai efek analgetik sekaligus antiinflamasi. Efek samping NSAIDs terutama terjadi pada gastrointestinal, hematologis, dan renal sehingga penggunaannya harus dibatasi (Sigh et al, 2015). Salah satu contoh senyawa obat golongan NSAIDs yang paling banyak digunakan bahkan sudah banyak dikenal saat adalah Asam asetilsalisilat. Asam asetilsalisilat dikenal juga sebagai asetosal yang merupakan turunan salisilat. Merupakan prototipe obat antiinflamasi non steroid yang bekerja dengan cara menghambat siklooksigenase yang mengakibatkan penurunan produksi prostaglandin (Koeberle and Werz, 2009). Asam asetilsalisilat memiliki efek samping diantaranya terhadap pernafasan dan saluran cerna yang dapat menyebabkan perdarahan lambung berat (Gunawan, 2009). Maka dari itu saat ini mulai dilakukan sintesis senyawa turunan salisilat yang relatif kurang toksik dan lebih aman digunakan (Asetya, 2013).

Sampai saat ini alternatif untuk meningkatkan aktivitas analgesik-antipiretik asam asetilsalisilat serta untuk menurunkan efek sampingnya masih terus diupayakan. Metode pengembangan obat dapat melalui modifikasi molekul dengan optimasi senyawa penuntun (*lead compound*) dan rancangan obat yang rasional (Siswandono dan Soekardjo, 2008).

Yuliatie (2006), telah melakukan modifikasi struktur senyawa asam salisilat yang direaksikan dengan valeril klorida kemudian disintesis melalui reaksi substitusi asil nukleofilik menghasilkan asam O-valeril salisilat. Prosentase hambatan nyeri asam O-valeril salisilat sebesar 51,9% dan pada asam asetil salisilat atau aspirin sebesar 53,35%. Dapat disimpulkan bahwa aktivitas analgesik asam O-valeril salisilat tidak berbeda secara bermakna atau sebanding dengan aktivitas aspirin. Pada senyawa asam O-valeril salisilat terjadi peningkatan sifat lipofilik dan elektronik yang disebabkan karena adanya penambahan gugus valeril pada rantai samping, sehingga dapat meningkatkan proses penembusan membran biologisnya dan jumlah senyawa obat yang mencapai jaringan target juga semakin banyak.

Pada penelitian sebelumnya Fiduniaty, 2019, melakukan pengujian untuk meningkatkan aktivitas analgesik dan meminimalkan efek samping dari asam asetilsalisilat dengan cara memodifikasi struktur antara asam 5-metoksalisilat dengan 4-nitrobenzoil klorida menghasilkan senyawa asam O-(4-nitrobenzoil)-5-metoksalisilat melalui metode esterifikasi asil halida. Tahapan yang dilakukan

untuk membuktikan hasil dari modifikasi senyawa yaitu dengan uji kemurnian senyawa menggunakan penentuan Titik Lebur dan Uji KLT. Uji karakterisasi struktur menggunakan metode Spektrofotometer UV, Spektrofotometer IR, dan Spektrofotometer $^1\text{H-NMR}$. Pelarut yang digunakan adalah *Tetrahydrofuran* (THF) dan katalisatornya *Triethylamine* (TEA). Kemudian diuji aktivitas analgesiknya pada mencit (*Mus musculus*) dan didapatkan hasil ED_{50} dari senyawa hasil sintesis yaitu asam O-(4-nitrobenzoil)-5-metoksisalisilat sebesar 65 mg/kgBB lebih besar dibandingkan dengan aspirin yaitu dengan ED_{50} sebesar 142 mg/kgBB. Sehingga dapat dinyatakan bahwa senyawa hasil sintesis tersebut aktif sebagai analgesik dan aktivitas analgesiknya lebih besar dibanding dengan pembandingnya yaitu aspirin. Tahapan yang dilakukan untuk membuktikan hasil dari modifikasi senyawa yaitu dengan uji kemurnian senyawa menggunakan penentuan Titik Lebur dan Uji KLT. Kemudian dilakukan uji karakterisasi struktur dengan menggunakan metode Spektrofotometer UV, Spektrofotometer IR, dan Spektrofotometer $^1\text{H-NMR}$. Pelarut yang akan digunakan pada penelitian ini adalah *Tetrahydrofuran* (THF) dan katalisatornya *Triethylamine* (TEA).

Modifikasi struktur yang dilakukan pada penelitian ini adalah dengan mereaksikan turunan asam salisilat yaitu asam 5-klorosalisilat dengan asetil klorida sehingga akan membentuk senyawa turunan baru yaitu asam O-(asetil)-5-klorosalisilat dan hasil samping yaitu HCl. Reaksi yang terjadi antara asam 5-klorosalisilat dengan asetil klorida ini merupakan reaksi esterifikasi yang terdiri dari dua tahap, yaitu : (1) Substitusi nukleofil pada gugus karbonil, dan (2) Eliminasi ion klorida.

Parameter lipofilik yang sering digunakan adalah logaritma koefisien partisi ($\log P$) dalam Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) (Siswandono dan Soekardjo, 2008). Pada perhitungan sifat fisika kimia, nilai $\log P$ asam O-(asetil)-5-klorosalisilat = 1,77622, yang akan terjadi perubahan sifat fisika kimia karena adanya peningkatan nilai $\log P$ dan diharapkan dapat meningkatkan penembusan senyawa ke dalam membran biologis sehingga jumlah senyawa yang akan berinteraksi dengan reseptor menjadi meningkat dan aktivitas biologisnya juga meningkat.

Beberapa metode uji aktivitas analgesik antara lain induksi kimia (*Writhing test*), induksi listrik, *hot plate*, dan *tail flick*. Pada pengujian aktivitas analgesik senyawa asam O-(asetil)-5-klorosalisilat menggunakan metode induksi kimia (*Writhing test*), yaitu induksi nyeri yang dilakukan dengan menginjeksikan suatu bahan pengiritasi pada rongga peritoneal dari mencit (Vogel, 2008).

Pada penelitian ini diharapkan modifikasi struktur yang dilakukan untuk mendapatkan senyawa turunan asam salisilat yaitu dengan mereaksikan senyawa asam 5-klorosalisilat dengan asetil klorida yang akan mendapatkan senyawa turunan baru yaitu asam O-(asetil)-5-klorosalisilat dengan metode esterifikasi yang memiliki aktifitas analgesik yang lebih tinggi dari asetosal dengan efek samping yang minimal.

1.2 Masalah Penelitian

Berdasarkan uraian yang ada diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan pada penelitian ini adalah :

1. Bagaimana senyawa asam O-(asetil)-5-klorosalisilat dapat dihasilkan dari modifikasi struktur antara asam 5-klorosalisilat dengan asetil klorida?
2. Apakah senyawa asam O-(asetil)-5-klorosalisilat mempunyai aktivitas analgesik yang lebih tinggi dibandingkan asetosal pada mencit (*Mus musculus*)?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk :

1. Menghasilkan senyawa modifikasi baru turunan asam salisilat yaitu asam O-(asetil)-5-klorosalisilat dari reaksi senyawa antara asam 5-klorosalisilat dengan asetil klorida.
2. Mengetahui aktivitas analgesik dari senyawa asam O-(asetil)-5-klorosalisilat juga dapat membandingkan aktivitasnya dengan asetosal pada mencit (*Mus musculus*).

1.4 Hipotesis

1. Senyawa Senyawa asam O-(asetil)-5-klorosalisilat dapat disintesis dari reaksi senyawa antara asam 5-klorosalisilat dengan asetil klorida menggunakan metode esterifikasi.

2. Senyawa asam O-(asetil)-5-klorosalisilat mempunyai aktivitas analgesik yang lebih tinggi dibandingkan dengan asam asetilsalisilat.

1.5 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan mendapatkan modifikasi senyawa asam O-(asetil)-5-klorosalisilat yang disintesis dari reaksi antara asam 5-klorosalisilat dengan asetil klorida menggunakan metode esterifikasi yang mempunyai aktivitas analgesik yang optimal dan lebih besar dari asetosal pada mencit putih (*Mus musculus*), sehingga dapat dijadikan sebagai senyawa obat baru yang bekerja sebagai analgesik yang lebih baik dibandingkan dengan asetosal setelah melalui uji praklinik dan klinik.

